

Bibliographic Fields**Document Identity**

(19)【発行国】	(19) [Publication Office]
日本国特許庁(JP)	Japan Patent Office (JP)
(12)【公報種別】	(12) [Kind of Document]
公開特許公報(A)	Unexamined Patent Publication (A)
(11)【公開番号】	(11) [Publication Number of Unexamined Application]
特開平9-249562	Japan Unexamined Patent Publication Hei 9- 249562
(43)【公開日】	(43) [Publication Date of Unexamined Application]
平成9年(1997)9月22日	1997 (1997) September 22*

Public Availability

(43)【公開日】	(43) [Publication Date of Unexamined Application]
平成9年(1997)9月22日	1997 (1997) September 22*

Technical

(54)【発明の名称】	(54) [Title of Invention]
塩酸チザニジン製剤	hydrochloric acid tizanidine formulation
(51)【国際特許分類第 6 版】	(51) [International Patent Classification, 6th Edition]
A61K 31/415 AAS	A61K31 /415AAS
9/20	9/20
47/02	47/02
47/12	47/12
// C07D417/12 233	//C07D417/12233
(C07D417/12	(C07D417/12
233:44	233:44
285:14)	285:14)
【FI】	[FI]
A61K 31/415 AAS	A61K31 /415AAS
9/20 B	9/20B
47/02 Z	47/02Z
47/12 Z	47/12Z
C07D417/12 233	C07D417/12233
【請求項の数】	[Number of Claims]
4	4
【出願形態】	[Form of Application]
FD	FD

【全頁数】

5

[Number of Pages in Document]

5

Filing

【審査請求】

有

[Request for Examination]

*

(21)【出願番号】

特願平8-81955

(21) [Application Number]

Japan Patent Application Hei 8- 81955

(22)【出願日】

平成8年(1996)3月12日

(22) [Application Date]

1996 (1996) March 12*

Parties

Applicants

(71)【出願人】

【識別番号】

000208145

(71) [Applicant]

[Identification Number]

000208145

【氏名又は名称】

大洋薬品工業株式会社

[Name]

Taiyo Pharmaceutical Industry Co., Ltd.

【住所又は居所】

愛知県名古屋市東区葵3丁目24番2号

[Address]

Aichi Prefecture Nagoya City Higashi-ku Aoi 3-Chome
24*2*

Inventors

(72)【発明者】

【氏名】

小島 信子

(72) [Inventor]

[Name]

Kobata Nobuko

【住所又は居所】

岐阜県美濃市大矢田2569-1

[Address]

Gifu Prefecture Mino City Oya *2569- 1

(72)【発明者】

【氏名】

小倉 英俊

(72) [Inventor]

[Name]

Ogura Hidetoshi

【住所又は居所】

岐阜県岐阜市旦島2-10-19

[Address]

Gifu Prefecture Gifu City *island 2 - 10- 19

(72)【発明者】

【氏名】

今井 英治

(72) [Inventor]

[Name]

Imai Eiji

【住所又は居所】

岐阜県岐阜市若福町18-13

[Address]

Gifu Prefecture Gifu City ***18- 13

Agents

(74)【代理人】

【弁理士】

【氏名又は名称】

小野 信夫

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

[Patent Attorney]

[Name]

Ono Nobuo

Abstract

(57)【要約】

【課題】

プルランやアラビアゴム等の極めて分子量の大きい化合物を用いずに、簡単に塩酸チザニジンの黄変を防止すること。

【解決手段】

クエン酸、酒石酸、リン酸二水素ナトリウム等の酸性添加剤を添加し、製剤の pH を 5.5 以下としたことを特徴とする塩酸チザニジン製剤。

(57) [Abstract]

[Problems to be Solved by the Invention]

Without using compound where pullulan and gum arabic or other quite molecular weight are large, prevent yellowing of hydrochloric acid tizanidine simply.

[Means to Solve the Problems]

citric acid , tartaric acid , sodium dihydrogen phosphate * or other acidic additive is added, hydrochloric acid tizanidine formulation . which designates that pH of formulation is designated as 5.5 or less as feature

Claims

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

製剤の pH を 5.5 以下としたことを特徴とする塩酸チザニジン製剤。

【請求項 2】

酸性添加剤を添加することにより、製剤の pH を 5.5 以下としたものである請求項 1 記載の塩酸チザニジン製剤。

【請求項 3】

酸性添加剤が、クエン酸、酒石酸、リン酸二水素ナトリウムから選ばれたものである請求項第 2 項記載の塩酸チザニジン製剤。

【請求項 4】

製剤の pH が pH5.4~2.2 である請求項第 1 項ないし第 3 項の何れかの項記載の塩酸チザニジン製剤。

[Claim (s)]

[Claim 1]

hydrochloric acid tizanidine formulation . which designates that pH of formulation is designated as 5.5 or less as feature

[Claim 2]

hydrochloric acid tizanidine formulation . which is stated in Claim 1 which is something which designates pH of formulation as 5.5 or less by adding acidic additive

[Claim 3]

acidic additive , hydrochloric acid tizanidine formulation . of Claim 2 which is something which is chosen from citric acid , tartaric acid , sodium dihydrogen phosphate *

[Claim 4]

hydrochloric acid tizanidine formulation . which is stated in either section of Claim 1 through Claim 3 Claim 3 where the pH of formulation is pH 5.4~2.2

Specification

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は塩酸チザニジン製剤に関し、更に詳細には、黄変を生じることのない塩酸チザニジン製剤に関する。

[Description of the Invention]

[0001]

[Technological Field of Invention]

this invention regards hydrochloric acid tizanidine formulation , furthermore in detail, it regards the hydrochloric acid tizanidine formulation which does not have times when

【0002】

【従来の技術】

塩酸チザニジン[®]は、 α -固縮および γ -固縮抑制作用、多シナプス反射抑制作用、抗侵害作用等を有する中枢性筋弛緩剤として知られており、筋緊張性疼痛、脳性・脊椎性痙縮性疾患の治療に用いられている化合物である。

【0003】

塩酸チザニジン製剤は、塩酸チザニジンと賦形剤とを混合し、これを通常の湿式造粒法で造粒して経口投与製剤とすることが一般的であるが、このようにして得られた製剤は黄変することがあった。

【0004】

従来、このような黄変を防止するため、塩酸チザニジンに、例えば、プルラン、アラビアゴム等の多糖類等の黄変防止性結合剤を配合して塩酸チザニジン製剤を調製することが行われていた(特開平 7-223952 号)。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、プルランやアラビアゴム等はいずれも極めて分子量の大きい化合物であり、塩酸チザニジン製剤の製造においては扱いにくいものであるため、より簡単に塩酸チザニジンの黄変を防止する手段が求められていた。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、黄変することのない塩酸チザニジン製剤を得べく鋭意検討を行った結果、塩酸チザニジンと組合せて製剤化する賦形剤を選択し、製剤全体の pH を一定範囲とすれば黄変を防止することが可能であることを見出し、本発明を完成した。

【0007】

すなわち本発明は、塩酸チザニジン製剤の pH を 5.5 以下としたことを特徴とする塩酸チザニジン製剤を提供するものである。

yellowing is caused.

[0002]

[Prior Art]

It is a compound where hydrochloric acid tizanidine is known is used for muscle tone characteristic ache, brain characteristic & therapy of spine characteristic * shrinkage characteristic disorder the;al - hard as the central myorelaxing agent which possesses shrinkage and the;ga - hard shrinkage inhibition, multi synapse reflection inhibition, anti-infringement actions etc.

[0003]

It is general hydrochloric acid tizanidine formulation to mix hydrochloric acid tizanidine and vehicle, granulating todo this with conventional wet type granulating method and to make oral dosage formulation, but formulation which itacquires this way had yellowing doing.

[0004]

Until recently, in order to prevent yellowing a this way, combining for example pullulan, gum arabic or other polysaccharide or other yellowing resistance binder to hydrochloric acid tizanidine, manufacturing hydrochloric acid tizanidine formulation was done, (Japan Unexamined Patent Publication Hei 7-223952 number).

[0005]

[Problems to be Solved by the Invention]

But, as for pullulan and gum arabic etc in each case with compound where quite molecular weight is large, at time of producing hydrochloric acid tizanidine formulation because it is something which it is difficult to handle, compared to means which prevents yellowing of hydrochloric acid tizanidine simply was sought.

[0006]

[Means to Solve the Problems]

As for these inventors, in order that to obtain hydrochloric acid tizanidine formulation which does nothave fact that yellowing it does, as for result of doing the diligent investigation, vehicle which if formulating is done is selected combining with hydrochloric acid tizanidine and pH of total formulation is designated as constant range, discovering fact that it is possible to prevent yellowing, youcompleted this invention.

[0007]

Namely this invention is something which offers hydrochloric acid tizanidine formulation which designatesthat pH of hydrochloric acid tizanidine formulation is designated as 5.5

【0008】

【発明の実施の形態】

本発明において製剤の pH は、当該製剤を 1% 水懸濁液としたときの pH として定義する。

従って、本明細書中において pH というときは、1%水懸濁液の pH である。

【0009】

本発明の塩酸チザニジン製剤の pH を 5.5 以下とするためには、塩酸チザニジン製剤の処方中にクエン酸、酒石酸、アスパラギン酸、アルギン酸、クエン酸二水素ナトリウム、サリチル酸、フマル酸、フマル酸一ナトリウム、コハク酸、コハク酸一ナトリウム、マレイン酸、リンゴ酸、アジピン酸等の有機酸又はリン酸二水素ナトリウム、ホウ酸等の無機酸を酸性添加剤として添加すればよい。

【0010】

本発明の塩酸チザニジン製剤は、上記酸性添加剤を製剤の pH を 5.5 以下、好ましくは 5.4~2.2 とするのに十分な量を添加する以外は、常法にしたがって製造することができる。

すなわち、従来から固形製剤を調製するために用いられている、賦形剤、滑沢剤、矯味剤、結合剤、崩壊剤等を組合せ、所望の剤形に製剤化することにより調製される。

製剤の剤形としては、錠剤、カプセル剤、粒剤、粉末剤等が挙げられる。

【0011】

本発明の製剤においては、製剤の pH を 5.5 以下とすることが極めて重要であり、pH が 5.5 より大きいと十分な変色防止効果が得られず、製剤の黄変を防ぐことはできない。

【0012】

【実施例】

次に実施例および試験例を挙げ、本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例になんら制約されるものではない。

【0013】

実施例 1

or less as feature.

【0008】

[Embodiment of the Invention]

Regarding to this invention, when designating this said formulation as 1% aqueous suspension, it defines pH of formulation, as pH.

Therefore, in in this specification, when, pH, it is a pH of 1% aqueous suspension.

【0009】

In order to designate pH of hydrochloric acid tizanidine formulation of this invention as 5.5 or less, if citric acid, tartaric acid, aspartic acid, alginic acid, sodium dihydrogen citrate **, salicylic acid, fumaric acid, fumaric acid one sodium, succinic acid, succinic acid one sodium, maleic acid, malic acid, adipic acid or other organic acid or sodium dihydrogen phosphate *, it should have added boric acid or other inorganic acid in formulation of hydrochloric acid tizanidine formulation as the acidic additive.

【0010】

Other than adding sufficient amount in order to designate pH of the formulation as 5.5 or less, preferably 5.4~2.2 hydrochloric acid tizanidine formulation of this invention, following the above-mentioned acidic additive to conventional method, it can produce.

From namely, until recently it is used in order to manufacture the solid preparation, it is manufactured by formulating making desired formulation combining the vehicle, lubricant, flavoring, binder, disintegrating agent etc.

As formulation of formulation, you can list tablets, capsules, granule, powder agent etc.

【0011】

Regarding formulation of this invention, quite being important to designate pH of formulation as 5.5 or less, when pH is larger than 5.5, sufficient antidiscoloration effect cannot not be acquired, prevent yellowing of formulation.

【0012】

[Working Example (s)]

Working Example and Test Example are listed next, this invention is explained furthermore in detail, but this invention is not something which what constraint is done in these Working Example.

【0013】

Working Example 1

錠剤：下記処方および製法により塩酸チザニジン錠剤を調製した。

hydrochloric acid tizanidine tablets was manufactured with tablets : below-mentioned formulation and production method .

(処 方)

成分名	配合量 (g)
塩酸チザニジン	1.144
乳 糖	45.056
アビセルPH 101 ¹⁾	38.5
アビセルPH F20 ²⁾	5.5
エクスプロタブ ³⁾	1.1
HPC-L ⁴⁾	5.5
酒石酸	1.1
ラブリWax101 ⁵⁾	2.2
合 計	110

【0014】

- 1) アビセル PH 101: 結晶セルロース(旭化成製)
- 2) アビセル PH F20: 結晶セルロース(微粒子)(旭化成製)
- 3) エクスプロタブ: カルボキシメチルスターチナトリウム(スノーデン製)
- 4) HPC-L: ヒドロキシプロピルセルロース(日本曹達製)
- 5) ラブリ Wax101: 硬化油(フロイント産業製)

[0014]

- 1) Avicel pH 101:crystalline cellulose (Asahi Chemical Co. Ltd. (DB 69-067-2662) make)
- 2) Avicel pH F20:crystalline cellulose (fine particle) (Asahi Chemical Co. Ltd. (DB 69-067-2662) make)
- 3) [ekusupurotabu]:carboxymethyl starch sodium (Snowden Co., Ltd. make)
- 4) HPC -L: [hidorokishipuropiruseruroosu] (Nippon Soda Co. Ltd. (DB 69-053-6701) make)
- 5) [raburi] Wax101:hydrogenated oil (Freund industry make)

【0015】

(製 法) 塩酸チザニジンから HPC-L までの 6 成分を混合し、酒石酸を溶解した 50%エタノール溶液 35ml を加えて攪拌造粒した後、乾燥し、ラブリ Wax101 を加え、打錠して 1 錠 110mg の錠剤を得た。

[0015]

It mixed 6 component to HPC -L from (production method) hydrochloric acid tizanidine , mixing and granulating afterdoing, it dried including 50% ethanol solution 35ml which melts tartaric acid , pill-making doing including [raburi] Wax101, it acquired tablets of 1 pill 110 mg .

【0016】

実施例 2

錠剤：下記処方および製法により塩酸チザニジン錠剤を調製した。

[0016]

Working Example 2

hydrochloric acid tizanidine tablets was manufactured with tablets : below-mentioned formulation and production method .

(処 方)

成 分 名	配合量 (g)
塩酸チザニジン	1.144
乳 糖	45.056
アビセルPH 101 ¹⁾	38.5
アビセルPH F20 ²⁾	5.5
エクスプロタブ ³⁾	11
HPC-L ⁴⁾	5.5
クエン酸	1.1
ラブリWax101 ⁵⁾	2.2
合 計	110

1)~5) は前記と同じ。

【0017】

(製 法) 塩酸チザニジンから HPC-L までの 6 成分を混合し、クエン酸を溶解した 50%エタノール溶液 35ml を加えて攪拌造粒した後、乾燥し、ラブリ Wax101 を加え、打錠して 1 錠 110mg の錠剤を得た。

【0018】

実施例 3

錠 剤 : 下記処方および製法により塩酸チザニジン錠剤を調製した。

(処 方)

成 分 名	配合量 (g)
塩酸チザニジン	1.144
乳 糖	42.856
アビセルPH 101 ¹⁾	38.5
アビセルPH F20 ²⁾	5.5
エクスプロタブ ³⁾	11
HPC-L ⁴⁾	5.5
クエン酸	3.3
ラブリWax101 ⁵⁾	2.2
合 計	110

1)~5) は前記と同じ。

【0019】

(製 法) 塩酸チザニジンから HPC-L までの 6 成分を混合し、クエン酸を溶解した 50%エタノール溶液 35ml を加えて攪拌造粒した後、乾燥し、ラブリ Wax101 を加え、打錠して 1 錠 110mg の錠剤を得た。

1) - 5) Same as description above.

[0017]

It mixed 6 component to HPC -L from (production method) hydrochloric acid tizanidine , mixing and granulating afterdoing, it dried including 50% ethanol solution 35ml which melts citric acid , pill-making doing including [raburi] Wax101, it acquired tablets of 1 pill 110 mg .

[0018]

Working Example 3

hydrochloric acid tizanidine tablets was manufactured with tablets : below-mentioned formulation and production method .

1) - 5) Same as description above.

[0019]

It mixed 6 component to HPC -L from (production method) hydrochloric acid tizanidine , mixing and granulating afterdoing, it dried including 50% ethanol solution 35ml which melts citric acid , pill-making doing including [raburi] Wax101, it acquired tablets of 1 pill 110 mg .

【0020】

実施例 4

錠 剤 : 下記処方および製法により塩酸チザニジン錠剤を調製した。

(処 方)

成分名	配合量 (g)
塩酸チザニジン	1.144
乳 糖	40.656
アビセルPH 101 ¹⁾	38.5
アビセルPH F20 ²⁾	5.5
エクスプロタブ ³⁾	1.1
HPC-L ⁴⁾	5.5
酒石酸	5.5
ラブリWax101 ⁵⁾	2.2
合 計	110

1)~5) は前記と同じ。

【0021】

(製 法) 塩酸チザニジンから HPC-L までの 6 成分を混合し、酒石酸を溶解した 50%エタノール溶液 35ml を加えて攪拌造粒した後、乾燥し、ラブリ Wax101 を加え、打錠して 1 錠 110mg の錠剤を得た。

【0022】

実施例 5

細 粒 剤 : 下記処方および製法により塩酸チザニジン細粒剤を調製した。

(処 方)

成分名	配合量 (g)
塩酸チザニジン	0.2288
乳 糖	32.7712
アビセルPH 101 ¹⁾	27.5
エクスプロタブ ³⁾	3.5
HPC-L ⁴⁾	3.5
リン酸二水素ナトリウム	32.5
合 計	100

1)、3)および 4) は前記と同じ。

【0023】

(製 法) 塩酸チザニジンからリン酸二水素ナトリウムまでの 6 成分を混合し、50%エタノール溶

【0020】

Working Example 4

hydrochloric acid tizanidine tablets was manufactured with tablets : below-mentioned formulation and production method .

1) - 5) Same as description above.

【0021】

It mixed 6 component to HPC -L from (production method) hydrochloric acid tizanidine , mixing and granulating afterdoing, it dried including 50% ethanol solution 35ml which melts tartaric acid , pill-making doing including [raburi] Wax101 , it acquired tablets of 1 pill 110 mg .

【0022】

Working Example 5

hydrochloric acid tizanidine fine granule was manufactured with fine granule : below-mentioned formulation and production method .

1) 3) And 4) Same as description above.

【0023】

It mixed 6 component to sodium dihydrogen phosphate * from (production method) hydrochloric acid tizanidine ,

液 35ml を加えて攪拌造粒した後、乾燥し、1 包
当り 500mg の細粒剤を製した。

【0024】

比較例 1

錠 剤 : 下記処方および製法により塩酸チザニ
ジン錠剤を調製した。

(処 方)

成 分 名	配合量 (g)
塩酸チザニジン	1.144
乳 糖	46.156
アビセルPH 101 ¹⁾	38.5
アビセルPH F20 ²⁾	5.5
エクスプロタブ ³⁾	1.1
HPC-L ⁴⁾	5.5
ラブリWax101 ⁵⁾	2.2
合 計	110

1)~5) は前記と同じ。

【0025】

(製 法) 塩酸チザニジンから HPC-L までの 6
成分を混合し、50%エタノール溶液 35ml を加え
て攪拌造粒した後、乾燥し、ラブリ Wax101 を加
え、打錠して 1 錠 110mg の錠剤を得た。

【0026】

実施例 6

変 色 性 試 験 : 実施例 1~実施例 5 及び比較
例 1 の組成物について、各々の成分混合物と打
錠物(又は細粒剤)の色差を色差計(Z-Σ90 CO
LOR MEASURINGSYSTEM; 日本電色工業
(株)製)を用いて測定した。

また、併せて目視試験と pH の測定も実施した。

この結果を表 1 に示す。

【0027】

mixing and granulating afterdoing, it dried including 50%
ethanol solution 35ml , per 1 package make did fine granule
of 500 mg .

[0024]

Comparative Example 1

hydrochloric acid tizanidine tablets was manufactured with
tablets ; below-mentioned formulation and production
method .

1) - 5) Same as description above.

[0025]

It mixed 6 component to HPC -L from (production method)
hydrochloric acid tizanidine , mixing and granulating
afterdoing, it dried including 50% ethanol solution 35ml ,
pill-making doing including [raburi] Wax101, it acquired
tablets of 1 pill 110 mg .

[0026]

Working Example 6

Concerning color change property test: Working Example
1~Working Example 5 and composition of Comparative
Example 1, chrominance of each component mixture and
pill-making thing (Or fine granule) was measured making use
of the color difference meter (Z-:si 90
COLORMEASURINGSYSTEM; Nippon Denshoku Kogyo
K.K. (DB 69-244-3708) make).

In addition, together it executed also visual test and
measurement of pH .

this result is shown in Table 1 .

[0027]

表 1

被験組成物	色 差 *		目視試験**	pH
	b	Δb		
実施例 1 成分混合物	4.08	0.00	—	5.35
錠 剤	6.70	2.62		
実施例 2 成分混合物	4.13	0.00	—	4.99
錠 剤	5.89	1.76		
実施例 3 成分混合物	3.82	0.00	—	3.89
錠 剤	6.18	2.36		
実施例 4 成分混合物	4.10	0.00	—	3.43
錠 剤	6.14	2.04		
実施例 5 成分混合物	3.56	0.00	—	4.97
細 粒 剤	5.27	1.71		
比較例 1 成分混合物	4.23	0.00	+	6.30
錠 剤	13.68	9.45		

*	bの数値が大きくなる程黄色の度合いが強い。また、 Δb が3以下ならば黄変無しと判定した。		
*	extent of extent yellow where numerical value of b becomes large is strong. In addition, if *b was 3 or less , as yellowing none it decided.		
**	目視試験の結果は、—が黄変なし、+が黄変有りを示す。		
**	-yellowing none , + there is a yellowing and shows result of visual test.		

【0028】

この結果から明らかなように、実施例 1~実施例 5 の製造直後の打錠物(又は細粒剤)と、その原料である各々の成分混合物は、色差測定の結果、 Δb が 3 以下であり、黄色の度合いの増加はわずかであることがわかった。

また、目視試験の結果では、黄変はなしと判定した。

[0028]

As been clear from this result, pill-making ones immediately after producing Working Example 1~Working Example 5 (Or fine granule) with, as for each component mixture which is starting material ,result of color difference measurement , *b being 3 or less , as for increase of the extent of yellow it understood that it is little.

In addition, with result of visual test, as for yellowing as none it decided.

【0029】

実施例 7

高温保存試験:実施例 3 及び実施例 4 で得た錠剤について、50 deg C で 14 日間保存した後の変色の程度を、色差の測定により判定した。

また、変色の程度を目視でも観察した。

この結果を表 2 に示す。

【0030】

表 2

被 験 製 剤	色 差 *		目視試験**
	b	Δb	
実 施 例 3			
製 造 時	6.18	0.00	—
高温保存品	7.18	1.00	—
実 施 例 4			
製 造 時	6.14	0.00	—
高温保存品	6.27	0.13	—

*, ** 表 1 と同じ。

【0031】

この結果から明らかなように、本発明の塩酸チザニジン製剤は高温で保存した場合であっても黄変は認められず、製造時の外観と変化はなかった。

以 上

[0029]

Working Example 7

It decided extent of discoloration, after retaining, with measurement of chrominance with 50 deg C concerning high temperature storage test: Working Example 3 and the tablets which is acquired with Working Example 4, 14 day.

In addition, extent of discoloration was observed even with visual.

this result is shown in Table 2.

[0030]

* Same as **Table 1.

[0031]

As been clear from this result, as for hydrochloric acid tizanidine formulation of this invention the yellowing was not recognized even with when it retains with high temperature, was not a external appearance and change when producing.

Above